FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 322

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Moïse HALPÉRINE

Né à Borditcheff (Russie), en 1901

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'EXTRAIT FOLLICULAIRE DANS LES TROUBLES OVARIENS

Président : M. J.-L. FAURE, *professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Moïse HALPÉRINE

Né à Borditcheff (Russie), en 1901

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'EXTRAIT FOLLICULAIRE DANS LES TROUBLES OVARIENS

Président : M. J.-L. FAURE, *professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1928

LE DOYEN. . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie etmatière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
ABRAMI . . .	Pathologie medicale.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ. . . .	Pathologie chirurgicale
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHABROL . .	Pathologie médicale.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON. . .	Physique.
DONZELOT . .	Pathologie médicale.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expérimentle
GATELLIER .	Pathologie chirurgicale.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.

MM.	
HUTINEL. . .	Pathologie médicale.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX. . .	Anatomie pathologique.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU· · .	Pathologie chirurgicale
METZGER . .	Obstétrique.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
QUÉNU. . . .	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils. .	Physiologie.
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VELTER. . . .	Ophtalmologie.
VERNE. . . .	Histologie.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.
GUENIOT.	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. .	Parasitologie.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.
TANON . . .	Pathologie médicale
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALGLAVE . .	Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
GOUGEROT. .	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.

MM.	
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.
LERI	Clinique médicale.
MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . .	Charge du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FRÈRE

Témoignage de ma vive affection.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR JEAN-LOUIS FAURE

Professeur de Clinique gynécologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'hôpital Broca
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

Avec notre vive gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter de présider notre thèse.

A M. LE DOCTEUR DOUAY

Chef des Travaux pratiques gynécologiques
à l'hôpital Broca

Avec nos remerciements pour tout l'intérêt qu'il nous a témoigné au cours de nos études médicales.

AVANT-PROPOS

Au cours de nos études, nous avons été particulièrement intéressé par les états cliniques souvent si disparates présentés par les femmes souffrant de troubles ovariens et qui en font de véritables infirmes. La cause de ces troubles résidant dans une sécrétion défectueuse des ovaires, nous avons cherché dans ce modeste travail, à établir un des facteurs responsables à savoir l'*hormone folliculaire*. De nombreux travaux expérimentaux ont paru sur ce sujet qui démontrent son action dans le cycle de la menstruation ; en clinique quoique moins nombreuses, les observations n'en sont pas moins démonstratives.

Nous avons divisé notre étude en une partie physiologique comprenant les diverses acquisitions accomplies grâce aux recherches expérimentales et en une partie clinique comprenant les indications de l'extrait folliculaire dans les divers états présentés par les troubles ovariens avec leurs résultats.

Grâce à l'obligeance de M. le Dr Brouha que nous remercions, nous avons pu ajouter aux observations recueillies dans la littérature médicale, quatre observations inédites qui confirment l'efficacité de

l'extrait folliculaire dans certains troubles menstruels.

Dans nos recherches, nous avons emprunté une partie de notre documentation aux travaux de Brouha et de Simonnet en France et ceux de Zondek en Allemagne.

Au fur et à mesure du développement de notre sujet, nous citons les auteurs que nous avons consulté, renvoyant pour la bibliographie complémentaire à l'étude de Simonnet parue en 1927 et qui donne une bibliographie des plus complètes sur la physiologie de l'hormone folliculaire. Quant à la bibliographie de la partie clinique, nous la plaçons à la fin de notre travail.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'EXTRAIT FOLLICULAIRE

DANS LES TROUBLES OVARIENS

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'EXTRAIT FOLLICULAIRE

On sait que toute femelle mammifère présente, à partir de la puberté jusqu'à la fin de la vie sexuelle, une série de phénomènes réguliers et cycliques.

Heape (1), en 1900, a appelé ces manifestations *cycle œstral* (œstrum cycle) qui peut être divisé en diverses périodes :

le *prœstrus*, pendant lequel les organes génitaux sont hypertrophiés et congestionnés ;

l'*œstrus* qui correspond complètement à la période des chaleurs ;

l'*interœstrus* est la période de repos, appelé aussi le diœstrus quand ce repos est intercalé entre deux cycles œstraux de la même saison sexuelle.

Ces phénomènes ne sont pas exactement les mêmes dans les diverses races de mammifères, cer-

1. Heape W., *The sexual season of mammals and the relation of the prœstrum to the menstruation* (*Quart. Journ. Microscop. Sc.*, 1900, XLIV, p. 1-70).

tains d'entre eux n'ayant seulement qu'un cycle par an ; d'autres ayant une succession de cycles pendant toute l'année. La durée du cycle varie. Par exemple chez le rat, d'après Long et Evans (1), la durée moyenne du cycle est de 4 à 5 jours. Chez le cobaye elle est d'ordinaire, d'environ 15 à 20 jours.

En 1917, Stockard et Papanicolaou (2), étudiant sur des frottis les sécrétions vaginales du cobaye ont trouvé que leur composition varie avec les diverses périodes du cycle. Les mêmes recherches furent effectuées sur divers animaux par d'autres auteurs. Ainsi par exemple chez le rat, pendant la période de repos, le frottis vaginal montre un certain nombre de leucocytes avec peu de cellules épithéliales (Long et Evans).

Pendant le prœstrus, les leucocytes disparaissent complètement alors que les cellules épithéliales augmentent en nombre. Pendant la période de l'œstrus, le frottis vaginal présente ni leucocytes, ni cellules épithéliales, mais présente un très grand nombre de cellules kératinisées caractéristiques de cette période. Ce sont de grosses cellules sans noyaux et qui, à la fin de la période, forment une sécrétion très abondante et « caséeuse ».

1. Long J.-A. et Evans H. M., *The œstrous cycle in the rat and its associated phenomena* (*Memoires of the University of California*, 1922, VI, 1-148).

2. Stockard C. R. et Papanicolaou G. N., *The existence of a typical œstrous cycle in the guinea pig with a study of its histological and physiological changes* (*Am. Journ. Anat.*, 1917, XXII, 225-385).

Cette différence du frottis vaginal est en relation intime avec la modification de tout le tractus génital pendant le cycle de l'œstrus, et il devient possible, grâce à un simple examen du frottis, de déterminer les conditions existant dans le tractus génital interne, c'est-à-dire dans l'utérus et les ovaires. L'activité cyclique génitale de l'animal disparaît complètement après l'ovariotomie, indiquant que tout le cycle dépend de l'activité de l'ovaire.

Depuis de nombreuses années, divers auteurs ont cherché à déterminer la partie la plus importante des ovaires, responsable du cycle. Certains le supposaient dans le corps jaune, d'autres dans les follicules de Graaf, enfin d autres dans les glandes interstitielles. La question fut résolue grâce aux travaux d'Allen et de Doisy (1), R. T. Frank (2) en Amérique, de Courrier (3) en France, qui démontrèrent qu'il était possible de produire un cycle œstral chez un animal castré, en injectant le liquide des follicules de Graaf. La possibilité de produire un cycle œstral en injectant le liquide folliculaire à un animal castré, prouve que l'action est due à la présence d'une hormone particulière de ce liquide. Ces auteurs appelèrent

1. Allen (E.) et Doisy (E.A.), *The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicular hormone* (*Am. Journ. Physiol.*, 1924, LXIX, 577-588).

2. Frank (R. T.), Bonham (C. D.), Gustavson (R.G.), *A new method of assaying the potency of the female sex hormone based upon its effect on the spontaneous contraction of the uterus of the white rat.* (*Am. Journ. Physiol.*, 1925, LXXIV, 395-399).

3. Courrier, *Rut expérimental chez la femelle castrée et chez la femelle impubère* (C. R. Soc. Biol., 1924, XC, 453).

cette hormone — *hormone folliculaire* — ou *œstrine*. Courrier en 1924 a proposé de dénommer cette substance « *folliculine* ».

Du liquide folliculaire, on obtient une hormone considérablement purifiée qui est soluble dans l'eau, dans les solvants des lipoïdes (telle que chloroforme, éther, benzine, etc). Elle peut être oxydée, perdant alors son activité Cette distinction peut se produire aussi bien par l'oxygène. Elle est thermostabile et ne peut être saponifiée ; le principe actif contenu dans l'extrait aqueux peut résister à une ébullition de deux heures (Seckinger) (1).

Ralls, Jordan et Doisy (2) ont trouvé que l'hormone folliculaire au point de vue de l'analyse élémentaire chimique contenait :

C : 88 ; H : 10.4 ; N : 0,9 ; P : 0.

Hartmann (3) par contre a trouvé :

C : 82 ; H : 11,11 et pas d'azote.

Jusqu'à l'heure actuelle on n'a pas pu isoler l'hormone pure, aussi on ne sait exactement sa composition chimique. Ce que nous savons c'est que c'est un composé ternaire (C. H. O.) non apparenté au cholestérol. Cette hormone est dialysable sur le

1. Seckinger (D. L.), *The effect of ovarian extracts upon the spontaneous contractions of the Fallopian tube of the domestic pig with reference to the œstrus cycl.* (Am. J. Phys., 1924, 538).

2. Ralls (J.O.), Jordan (C.N.), et Doisy (E.A.), *An improved procedure for the extraction of the ovarian hormone and some chemical properties of the product* (*Journ. Biol., Chem.*, 1926, LXIX, 357-382).

3. Hartman (V.) et Isler (H.), *Zur Kenntnis der Ovarialhormone* (Bioch. Zeitsch., 1926, CLXXV, 46-61).

collodion ou le parchemin (Laqueur) (1) ou la cellophane (Simonnet) (2) ; elle est facilement absorbée par l'hydrate de fer colloïdal, l'alumine colloïdale, la cellite, la filtration sur bougie.

Dans l'expérimentation physiologique, on emploie ordinairement la folliculine en solution d'huile d'olive. Il est possible de standardiser cette préparation par la méthode d'Allen et de Doisy (3), en appelant unité-rat, la quantité la plus petite d'hormone nécessaire à produire un œstum typique chez un rat castré d'environ 140 gr.

Considérons maintenant l'action physiologique de l'hormone folliculaire chez l'animal impubère.

L'injection de l'hormone produit un œstrum typique en trois ou quatre jours ; mais si l'animal est trop jeune, c'est à-dire encore éloigné du moment normal de la puberté, letractus génital revient à l'état juvénil et ne réapparaît qu'à la puberté naturelle qui n'est pas hâtée. Dans d'autres cas, quand la femelle est plus âgée, il semble que l'injection de l'hormone folliculaire active l'apparition de la puberté normale. Simonnet a observé que les femelles sont plus sensibles à la 2e injection qu'à

1. Laqueur (E.), Hart (P. C.), de Jongh (S.E.), et Wijsenbek (J.A.), *Ueber das Hormone der östrischen Zyklus. II Beitrag zur der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften und zur Eichung eines östrogenen Hormones* (*Deutsch. med. Woch.*, 1926, LII, 52-55).

2. Simonnet, *Les propriétés du liquide folliculaire* (*Ann. de Physiol.*, 1927, nos 4 et 5).

3. Allen et Doisy (E.A.), *An ovarian hormone* (*Journ. Am. Méd. Ass.*, 1923, LXXXI, 819-821).

la première. L'action de l'hormone folliculaire sur l'animal impubère est la même, même si la jeune femelle est châtrée avant l'injection. L'épithélium vaginal qui était très mince (2-3 couches cellulaires, devient très épais (8 à 12 couches cellulaires). L'utérus qui chez l'animal impubère est très petit présente un développement macroscopique plus ou moins marqué. L'augmentation moyenne du poids de l'utérus est d'environ 3, 4 fois après l'injection de l'hormone folliculaire. Chez la souris impubère, Zondek et Aschheim (1), par cette injection, ont provoqué une augmentation de poids de l'uterus 4,1 fois celle du témoin.

L'examen microscopique d'un pareil utérus révèle des modifications très marquées et après peu d'injections l'utérus se trouve fortement distendu par un liquide presque clair. La muqueuse montre une activité secrétrice prononcée.

Après un grand nombre d'injections, on observe une hypertrophie étendue de la partie musculaire de l'utérus, et également l'hypertrophie de l'utérus et de la muqueuse utérine.

Les oviductes également montrent une certaine transformation après l'injection de l'hormone folliculaire et deviennent semblables aux oviductes d'une femelle adulte pendant la periode œstrale.

L'action de l'hormone sur l'ovaire est relative-

1. Zondek (B.), et Aschheim (S.) *Ovarialhormone, Wachstum der Genitalien sexualfruhreife* (*Klin. Woch.*, 1926, V, II, 2199-2202).

ment légère. Il est impossible de produire une ovulation chez l'animal impubère en injectant cette hormone. Chez le rat le poids de l'ovaire est pratiquement non modifié, même après un grand nombre d'injections ; chez le cobaye par contre le poids augmente un peu (l'augmentation moyenne est d'environ 15 %). Malgré que l'hormone folliculaire peut affecter légèrement le poids de l'ovaire chez le cobaye, elle est incapable de donner lieu à une ovulation et à la formation du corps jaune.

L'homone folliculaire exerce également son effet sur la glande mammaire, produisant l'hypertrophie de la glande et du mamelon, préparant la glande à une activité secrétrice. Ce phénomène est très léger chez le rat mais très prononcé chez le cobaye et chez le lapin. Pour ce dernier Vintemberger (1) a obtenu un développement bien net de la mamelle.

Chez la femelle normale, il est également possible d'obtenir un œstrus permanent, mais pour obtenir ce résultat, il est nécessaire d'injecter une plus grande quantité d'hormone folliculaire que chez l'animal castré. Ce fait semble démontrer qu'il peut y avoir ici une certaine action opposée venant des ovaires inhibant l'action de l'hormone folliculaire. Chez l'animal normal, l'homone folliculaire agit également ainsi sur l'utérus et la glande mammaire,

1. Vintemberger (P.), *Action des injections du liquide folliculaire sur la glande mammaire* (Arch. de biol., 1920, XXXV, 125-154).

comme chez l'animal castré. Sur les ovaires, ces injections produisent le développement du tissu interstitiel et l'augmentation de la production des follicules atrésiés, comme le démontrent les expériences de Truffi (1).

Sur la *gestation* l'effet de l'injection de l'hormone folliculaire est différent suivant que l'injection est pratiquée au début ou à la fin de la gestation. Alors que dans ce dernier cas, les injections n'ont pas d'effet sur son évolution [Allen et Doisy (2). Courrier, (3), faites au début de la gestation, il est possible de provoquer un avortement en injectant suffisamment d'hormone folliculaire.

Simonnet rapporte à ce propos une expérience démonstrative. « Une femelle fécondée reçoit six injections de folliculine (5 unités). Dès le deuxième jour on observe l'apparition d'hématies dans la sécrétion vaginale. L'animal est sacrifié au 6e jour. L'examen révèle un utérus fortement développé contenant des fœtus morts. A l'examen microscopique on trouve une distension exagérée de la cavité utérine et la présence d'une abondante hémorragie

1. Truffi (G.), *L'azione del liquido folliculare e la secrezione interna dell'ovario* (Bull. Soc. med. Chirurg. di Pavia, 1926, p. 6).

2. Allen (E.) et Doisy (E. A.), *The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicular hormone* (Am. Journ. Physiol., 1924, LXIX, 577-588).

3. Courrier (R.), *Nouvelles recherches sur la folliculine ovarienne. Contribution à l'étude du passage des hormones au travers du placenta* (C. R. Acad. d. Sc., 1927, CLXXXVIII, 2193).

inter-utéro-placentaire, cause de la mort du fœtus.

Comme le fait remarquer Simonnet, ce fait est à rapprocher des cas cliniques d'avortement observés chez des femmes soumises à un traitement opothérapique ovarien et qui, ignorant leur grossesse, avaient continué ce traitement (Vignes) (1).

Dans la seconde partie de la gestation l'avortement ne se produit pas.

Pendant la période de la *lactation*, alors que normalement le cycle œstral est arrêté, il est possible de produire également un œstrus typique en injectant l'hormone folliculaire. Mais ce phénomène n'est pas accompagné d'une ovulation normale et l'animal injecté revient à la période de repos. Ce n'est qu'à la fin de la période de la lactation que reprend l'activité cyclique spontanée. Ces injections ne paraissent pas modifier la sécrétion lactée. Particulièrement chez les cobayes on relève un développement considérable de la glande mammaire (Frank, Gustavson (2), Simonnet etc.). Chez l'oppossum on observe en outre des phénomènes sécrétoires et la production de colostrum (Hartman, Dupré et Allen) (3). Les extraits de l'hormone folliculaire ne sont

1. Vignes (H.), *Physiologie obstétricale normale et pathologique*. Paris, 1923, Masson, p. 183-184.

2. Frank, Gustavson, *A new method of assaying the potency of the female sex hormones based upon its effect on the spontaneous contracture of the uterus of the white rat* (Am. J. Ph., 1925, LXXIV, 395-399).

3. Hartman (C. G), Dupré (C.) et Allen (E.), *The effect of follicular and placental hormones upon the mammary glands and genital tract of the oppossum* (Endocrinology, 1926, X, 291-300).

pas toxiques, même quand ils sont injectés à concentration élevée et ils n'ont aucun effet sur la pression sanguine, la respiration ou les autres fonctions vitales.

Les recherches de Blair (1), Frank, Bonham et Gustavson (*l. c.*) sur le rat et celles de Keye (2) et Corner (3) sur la truie, ont montré que le rythme spontané sur l'utérus isolé varient avec les périodes définies du cycle œstral. Chez le cobaye les différences sont encore plus marquées (Athias) (4).

Les contractions sont rapides pendant l'interventrus (une contraction toutes les 45-65 secondes chez le rat). Pendant les périodes de proœstrs et d'œstrus, elles diminnent dans leur rapidité mais augmentent dans leur amplitude et dans leur puissance (une contraction toutes les 100-125 secondes chez le rat). Brouha et Simonnet confirment également ces résultats chez le rat et le cobaye : ils constatent pendant la phase de repos des contractions petites et rapides ; au moment du proœstrus et de l'œstrus on voit des contractions plus amples et un rythme plus lent.

1. Blair (E. W.), *The contraction rate of the excised rat uterus with reference to the oestrous cycle* (Ann. Journ. Physiol., 1923, LXV, 222-228).

2. Keye (I.), *Periodic variations in spontaneous contractions of muscle in relation to the oestrus cycle and early pregnancy* (Bull. John Hopk. Hosp. 1923, XXXIV, 50-63).

3. Corner (G. W.), *Cyclic variation in uterine and tubal contraction waves* (Am. Journ. Anat., 1923, XXXII, 345-350).

4. Athias (M.), *Effets de la castration sur les mouvements automatiques de l'utérus chez le cobaye* (Journ. Physiol., Path. Gén., 1928, XVIII, 731-743).

Pendant le diœstrus, l'utérus du cobaye présente des contractions moyennes, avec des contractions petites intermédiaires. Le rythme est très souvent irrégulier (Clark) (1). Pendant les périodes de proœtrus et d'œstrus, par contre, les contractions atteignent leur maximum et le rythme est régulier.

Ces différents résultats expérimentaux montrent que pendant l'œstrus, les propriétés fonctionnelles de l'utérus se modifient. Nous savons que le cycle œstral et ses phénomènes morphologiques sont dus aux variations de l'hormone folliculaire dans le corps. Il se pose maintenant la question : est ce que l'hormone folliculaire est également responsable des modifications fonctionnelles du muscle utérin?

Les expériences démontrent qu'il y a une relation chronologique entre les variations de l'hormone folliculaire dans le corps et les modifications de la contractilité utérine. Pendant la période œstrale, la présence de l'hormone folliculaire dans le sang peut être montrée et cette période est la période de la contraction maxima de l'utérus.

Pendant la période de diœstrus, il y a seulement une petite quantité d'hormone folliculaire dans le corps, et l'utérus ne présente seulement que de petites contractions. La quantité de folliculine et

1. Clark (A. J.), Knaus (H. H) et Parkes (A. S.). *Œstrous variations of uterin activity in the rat* (Journ. Pharm. a. exp. Therap , 1925, XXVI, 359-369).

la valeur de la contractilité utérine varient toutes deux, atteignant leur maximum pendant la période œstrale et leur minimum pendant la période du diœstrus.

En outre, il est possible de montrer que ces deux facteurs sont dépendants l'un de l'autre. Frank, Bonham et Gustavson ont montré que l'amplitude de contraction de l'utérus isolé d'un rat castré est très faible exactement comme pendant la période du diœstrus chez la femelle normale. Si, à un pareil animal castré, on injecte l'hormone folliculaire et qu'on enlève le muscle utérin pendant la période de l'œstrus artificiel, les contractions de cet utérus sont exactement les mêmes que celles des contractions d'un uterus normal pendant la période œstrale. Nous pouvons constater les mêmes rapports si nous injectons à des animaux normaux l'hormone folliculaire dans le but de prolonger la periode œstrale. Pendant cette periode prolongée, les contractions sont des contractions œstrales typiques, montrant que l'augmentation artificielle de l'hormone ovarienne dans le corps change le caractere des contractions utérines.

Nous avons déjà dit qu'un grand nombre d'injections de l'hormone folliculaire produit une augmentation du poids de l'utérus et que cette augmentation est principalement due au développement du muscle. Par exemple, chez les cobayes injectes entre 170 grammes et 280 grammes, le poids moyen et la corne utérine est de 0,079 grammes et chez les

animaux injectés avec 15-20 unités rat, le poids moyen passe à 0,490 grammes.

Cette modification morphologique produit une modification fonctionnelle de l'utérus. Par exemple, l'action de l'extrait pituitaire sur le muscle utérin isolé est différent chez l'animal normal et l'animal injecté par l'hormone ovarien. Chez l'animal normal, elle produit une forte augmentation de la tonicité du muscle suivie d'une sorte de contracture. Chez les animaux injectés, la même quantité de l'extrait pituitaire produit la même augmentation de la tonicité mais on n'a aucune contracture. Par contre, on a des contractions parfaitement régulières de tonicité moyenne.

Miura (1) a noté également une considérable augmentation de la sensibilité utérine, après injection de l'extrait ovarien, pour diverses substances telles qu'adrénaline, pilocarpine, chlorure de barium, etc. Nous devons admettre que les modifications morphologiques ont certaines influences sur le rythme et l'amplitude des contractions utérines. Cependant nous devons noter que pendant la période normale d'œstrus l'action de l'hormone folliculaire sur la morphologie du muscle utérin est relativement légère. L'utérus est distendu, la muqueuse montre des phénomènes sécréteurs, mais il n'y a pas là une augmentation si grande dans le volume du muscle utérin.

1. Miura (J.), *Der Einfluss der Plazenta und ovarium Lipoide auf die Giftempfindlichkeit des Uterus* (Arch. exp. Path. Pharm., 1926, CXIV, 343-35).

Cependant, pendant la période normale d'œstrus nous avons des contractions grandes et régulières, même quand le volume du muscle est légèrement augmenté. Ainsi peut-on conclure que l'hormone ovarienne, indépendamment de tout développement anatomique, a une action directe sur le muscle utérin. Pour le démontrer, Brouha et Simonnet (1) ont recherché l'action du liquide folliculaire pur et d'un extrait aqueux du liquide folliculaire, agissant directement sur l'utérus isolé.

L'action de l'hormone folliculaire sur l'utérus varie avec les diverses sortes de contractions spontanées de l'utérus. Quand les contractions étaient petites, le liquide folliculaire produisait des contractions plus grandes avec un rythme régulier et lent. Quand les contractions se sont modérées, l'action du liquide folliculaire est moins prononcée. Quand les contractions sont grandes, c'est-à-dire quand nous avons les contractions typiques de l'œstrus, l'action du liquide folliculaire est pratiquement nulle même quand de grandes doses sont employées.

Ces modifications dans la rythme sont obtenues seulement si nous employons le liquide folliculaire de gros follicules. Ces résultats confirment le point de vue d'Allen et de Doisy que l'hormone est plus concentrée dans les follicules mûrs.

1. Brouha et Simonnet, *La sécrétion interne de l'ovaire et la contractilité utérine* (*Gynécologie et obstétrique*, nov. 1927, t. XVI, n° 5).

Une autre technique expérimentale montre également l'action directe de l'hormone folliculaire sur le muscle utérin. Si l'on soumet un utérus à un lavage par la solution de Ringer, les contractions spontanées diminuent progressivement et parfois disparaissent complètement. Ce lavage ne modifie en aucune manière le pouvoir de contraction du muscle, comme cela a été montré par l'action des agents pharmacodynamiques, tels que le chlorure de barium. Nous devons admettre que par le lavage de l'utérus, on enlève une certaine substance, un certain facteur nécessaire à la contraction rythmique. Il est possible de prouver ce point par l'expérience suivante. En lavant l'utérus pendant la période œstrale, les grandes contractions régulières disparaissent. Quand l'utérus est arrivé au stade de repos, en remettant la solution pure de Ringer avec le liquide du premier lavage, les grandes contractions réapparaissent ; ceci démontre que l'eau du lavage a réellement prélevé du muscle le facteur nécessaire à la contraction spontanée.

Ce facteur est réellement l'hormone folliculaire, comme le démontre l'expérience suivante :

1° On obtient le même effet sur le muscle en replaçant le liquide de lavage par de l'hormone folliculaire pure ;

2° Quand on fait un extrait du liquide du premier lavage, il est possible de produire un œstrus chez un rat castré.

Cette expérience prouve que le liquide de

lavage contient l'hormone folliculaire (Brouha et Simonnet).

Ces auteurs ont également noté qu'après avoir obtenu les grandes contractions typiques de l'œstrus, de doses supplémentaires de l'hormone folliculaire pure n'avaient pas d'effet sur les contractions.

En résumé, ces expériences démontrent que l'hormone folliculaire donne lieu a une double action sur le muscle utérin. Quand elle est employée en grandes quantités, elle peut produire une hypertrophie considérable de l'utérus et que cette modification est d'accord avec certaines modifications dans les propriétes du muscle.

Brouha pense que pendant la gestation, on a quelque chose d'analogue avec cette modification morphologique et fonctionnelle dans l'utérus, puisqu'on peut observer une augmentation marquée du volume de l'utérus accompagnée par de très grandes contractions. D'autre part, les variations dans la quantité de l'hormone folliculaire dans le corps sont responsables des modifications spontanees des diverses sortes de contractions pendant le cycle œstral normal et que cette modification est pratiquement indépendante de la modification morphologique du muscle utérin, comme cela est démontré par les expériences avec du liquide folliculaire *in vitro*.

Ces expériences semblent confirmer que l'hormone folliculaire est réellement l'hormone sexuelle

de la femme et qu'elle est responsable de presque tous les phénomènes qui se produisent pendant le cycle normal. Les expériences faites au laboratoire et en clinique semblent démontrer que le corps jaune agit en coopération, dans certaines conditions, avec l'hormone folliculaire. Par exemple, le corps jaune peut produire des placentomes et relâcher la symphyse pubienne seulement quand l'animal est sous l'influence de l'hormone folliculaire, comme cela a été montré dans les expériences de Hisaw (1). Actuellement on peut dire que l'hormone folliculaire est l'unique hormone qui agisse sur les tractus génitaux et sur la glande mammaire pour produire une croissance, et agir également sur les caractères sexuels secondaires.

On sait que l'hormone folliculaire n'est pas spécifique pour les diverses espèces. L'un peut obtenir des résultats chez un rat avec une hormone obtenue d'une femme. L'inverse est également vrai. Zondek (2) fût capable de démontrer que la muqueuse utérine de la femme est affectée par l'hormone provenant d'un animal. Aussi il devient logique d'employer cette hormone chez la femme et de tenter des essais thérapeutiques. C'est en partant de ce point de vue que divers auteurs ont tenté d'appliquer ces propriétés à la clinique, sujet qui forme la matière du chapitre suivant.

1. Hisaw cité par Brouha.
2. Zondek und Archeim, *Zur Funktion des Ovariums* (Klin. Woch., 1926, I, 400 404).

TRAITEMENT DES TROUBLES OVARIENS PAR LA FOLLICULINE

Généralités. Indications. Résultats.

Si le nombre des expérimentations avec la folliculine a été très considérable au cours de ces dernières années, les observations cliniquesjusqu'à l'heure actuelle sont encore peu répandues. En France, nous avons surtout les faits cliniques observés par Brouha et Simonnet, en Allemagne de Zondek, en Amérique ceux de Pratt et Allen.

Si tous ces auteurs ont observé une action évidente de la folliculine sur le système génital de la femme, les résultats obtenus en clinique ne sont pas toujours identiques. Comme le fait remarquer Simonnet, à propos de l'opothérapie en general et de la folliculine en particulier, « utiliser les organes, les traiter toujours par la même technique, ne garantit pas l'obtention d'un produit toujours semblable à lui même ; se borner aux caractères physiques de couleur, aux caractères chimiques d'analyse courante, n'est qu'un trompe-l'œil ». Ceci explique la diversité des résultats.

Comme il a été établi expérimentalement ainsi que cliniquement, c'est à la folliculine qu'il faut

attribuer les modifications utérines et vaginales caractéristiques du cycle sexuel qui peuvent se produire avant la formation et en l'absence de corps jaune. Cet organe ne semble agir sur le développement du tractus génital qu'en tant que producteur de folliculine (Simonnet). C'est à la folliculine qu'on doit rapporter les phénomènes de la régulation de la croissance chez les femelles impubères, l'apparition de la puberté et le développement des caractères sexuels secondaires. Avec l'arrêt de sa production s'établit la ménopause.

Etant donné ces faits, les indications thérapeutiques de la folliculine seront fournis par tous les états pathologiques, caractérisés par une absence ou une insuffisance de cette hormone, à savoir tous les troubles fonctionnels de l'ovaire.

On peut distinguer dans l'action de la folliculine un *effet spécifique sur l'utérus* et un *effet général sur l'organisme*,

L'*action spécifique sur l'utérus* de la femme se trouve caractérisée par l'établissement de la muqueuse utérine (Hitschmann et Adler) surtout marquée à la phase prémenstruelle ; la muqueuse se trouve prête à la nidation de l'œuf. Quand l'œuf n'est pas fécondé, la muqueuse s'élimine par hémorragie, on a les règles. Pour Zondek la présence de glandes muqueuses contenant du glycogène est l'indice d'un utérus subissant l'action de la folliculine.

Sous l'influence des injections de la folliculine, on

note une congestion intense du tractus génital, disparaissant après la cessation des injections.

L'action de la folliculine sur l'organisme en général, quoique non spécifique, associée à l'action d'autres glandes, est néanmoins importante ; son absence provoque des troubles marqués.

L'action de l'hormone folliculaire agit sur le *développement osseux* particulièrement du bassin (K. Franz), mais aussi de tout le squelette (Sellheim, Tandler et Gross). Cette action se manifeste en association avec la thyroïde et l'hypophyse.

Sur le *métabolisme basal*. La suppression de l'hormone folliculaire, comme par exemple dans la castration, provoque une diminution de la consommation d'oxygène oscillant autour de 15 % (Lévy et Richter). La répartition dans l'organisme de la graisse et son accumulation relève de l'action hormonique de l'ovaire.

A la ménopause, la suppression et la fonction ovarienne, donne lieu à des *troubles vaso-moteurs*, causés par des altérations du système neuro-végétatif.

L'hormone ovarienne agit sur les *caractères sexuels secondaires* ; ceux-ci dépendent en partie également des surrénales.

L'*appétit sexuel* est en rapport avec la fonction ovarienne.

Récemment Mirvish et Bosman, à la suite de leurs essais, avec du liquide folliculaire sur 4 femmes et 4 hommes ont constaté par des analyses de sang,

qu'il se produisait un abaissement temporaire pendant 24 heures environ du *calçium sanguin* d'environ 35 %. Mirvish et Bosman prélevaient du liquide folliculaire des ovaires de vaches et de truies ; stérilisation à 80° C. pendant une demi-heure, puis dissolution dans l'huile d'olive stérilisée

Pendant la durée de l'expérimentation les sujets restaient au lit. Injection par voie sous-cutanée au bras ; pendant quelques minutes légère douleur ; légère réaction locale avec gonflement et rougeur, très semblable à celle observée et causée par une grosse dose de vaccin.

Le sang était prélevé à une veine du bras. La quantité du Ca par 100 cc. de sérum sanguin. normalement était en moyenne de 10,5 mg. avec 11,6 comme limite supérieure et 9,6 comme limite inférieure.

Sur les 8 cas des auteurs un seul se montre négatif.

La chute du calcium se produisait 12-24 heures après l'injection, revenant à la normale dans les 48 heures. L'action était similaire à celle produite chez le lapin, seulement la dose était plus faible.

Les auteurs notèrent que l'effet le plus marqué se manifestait par une réduction du niveau du Ca sanguin de 35 % environ.

L'action de l'hormone était la même pour les deux sexes.

Au point de vue thérapeutique nous avons un agent, qui agit indépendamment du sexe, en abais-

sant le calcium du sang et dont l'administration est certaine ; par suite il put jouer un rôle considérable dans bien des états cliniques.

Observation I. — L. B. F., 21 ans. 8e jour d'un accouchement normal (primipare).

26-10-26. — 7 p. m. Sang normal 11,3 mg. Ca par 100 cc. sérum.

27-10-26. — 11,30 a. m. Sang normal 10,3 mg. Ca par 100 cc. sérum.

27-10-26. — 11,30 a. m. Injection d'extrait de 12 cc. liqueur folliculaire dans 2 cc. d'huile d'olive.

27-10-26. — 11,30 p. m. Sang 12 heures après l'injection 10,8 mg. Ca par 100 cc. sérum.

28-10-26. — 11,30 a. m. Sang 24 heures après l'injection 7,4 mg. Ca par 100 cc. sérum.

29-10-26. — 11,30 a. m. Sang 48 heures après l'injection 11,2 mg. Ca par 100 cc. sérum.

Au point de vue clinique nous pouvons grouper les cas d'*aménorrhée* en trois groupes, en relation avec l'action de l'hormone ovarienne.

Dans le 1er groupe de cas, l'aménorrhée est complètement guérie par l'action de l'hormone folliculaire après un traitement d'un nombre variable de mois. Quand le traitement est arrêté, le cycle menstruel continue à persister régulièrement.

Dans le deuxième groupe de cas, l'aménorrhée disparaît après l'injection de l'hormone, mais quand on arrête ces injections, l'aménorrhée réapparaît.

Pour provoquer un cycle régulier on est obligé de continuer à pratiquer régulièrement les injections.

Le troisième groupe comprend les cas où l'on n'obtient aucun succès par ce traitement et souvent cet échec est accompagné de troubles de métabolisme basal.

Pratt et Allen ont constaté que l'hormone folliculaire est inefficace dans les cas d'aménorrhée primitive. Il faut admettre que chez certains sujets en apparence en bonne santé, on ne peut obtenir un résultat quelconque sans donner d'explication satisfaisante.

Le mode d'injection de l'hormone folliculaire varie suivant la théorie du cycle menstruel. Ainsi Novak, supposant que le corps jaune est très important pour la menstruation, suggère d'employer l'hormone folliculaire à grosses doses de 100 unités rat par jour et puis des injections de corps jaune. Par cette technique il obtint des succès dans deux cas d'aménorrhée.

Pratt et Allen, admettant que l'hormone folliculaire prépare la muqueuse utérine prégravide et que le phénomène menstruel est consécutif à une diminution rapide de la sécrétion de l'hormone dû au fait que la fécondation ne se produit pas, pensent que le meilleur procédé c'est d'employer l'hormone en grande quantité et d'interrompre brusquement les injections, de manière à reproduire le mécanisme normal.

Cependant cette interprétation ne s'accorde pas

avec les résultats expérimentaux de R. Frank, ni avec les observations cliniques de Brouha. Frank a trouvé que l'hormone folliculaire atteint son maximum dans l'organisme la veille ou le jour même de l'écoulement menstruel. En parcourant les observations de Brouha on trouve que les résultats positifs se manifestent toujours en injectant tous les jours ou tous les deux jours 10 unités rat jusqu'à ce que la menstruation se produise.

En outre, on peut augmenter la durée de la menstruation ou produire très rapidement une nouvelle hémorragie en injectant l'hormone pendant la période menstruelle ou à la fin de la période menstruelle. Brouha pense que la menstruation se produit quand l'hormone atteint un certain seuil de concentration après que la transformation prégravide s'est produite dans la muqueuse utérine.

Les dernières recherches de Brouha confirment celles de Pratt et montrent que la folliculine ne s'accumule pas dans l'organisme et que dans les conditions normales, elle se trouve très rapidement éliminée. Aussi semblerait-il logique que le succès dans le cas de l'aménorrhée soit obtenu en employant journellement les injections jusqu'à ce que se produise l'écoulement menstruel.

Dans le cas de castration chirurgicale le problème est beaucoup plus simple, depuis que nous savons que la femme souffre par l'ablation de ses ovaires. Dans de pareils cas Brouha était capable d'obtenir des résultats nets, confirmant complète-

ment les résultats de Pratt et d'Allen. L'utérus regagnait un état normal, la santé générale se trouvait considérablement améliorée et pratiquement toutes les manifestations de la ménopause prématurée disparaissaient complètement. Ordinairement, dans de pareils cas, on injectait de 60 à 100 unités rat par mois. Dans un cas, Brouha observa après un pareil traitement un suintement sanguin utérin chez une femme castrée, mais il ne put affirmer si c'était réellement un phénomène menstruel.

Allen également, récemment, a pu produire une hémorragie menstruelle chez des guenons châtrées par l'injection de l'hormone.

Dans les cas de stérilité, le problème est très complexe et il est certain qu'un grand nombre de cas de stérilité ne sont pas dus exclusivement à une affection ovarienne. Les résultats obtenus dans certains cas d'amenorrhée montrent que l'hormone folliculaire peut agir comme un excitant de l'ovaire.

Nous savons que l'hormone ovarienne n'est pas capable de produire directement une ovulation, mais qu'elle agit sur la muqueuse utérine et si la stérilité est due à un trouble de l'évolution normale de cette muqueuse, nous avons l'espoir de guérir la stérilité en employant l'hormone folliculaire.

En outre, l'hormone folliculaire a une action sur tout l'utérus et dans certains cas d'hypoplasie utérine, nous pouvons, grâce à l'action de l'hormone, obtenir un utérus normal capable de devenir gravide.

On connaît quelques cas de stérilité où on a réussi complètement par l'emploi de l'hormone folliculaire. En tentant de guérir la stérilité avec l'hormone folliculaire, on doit prendre de grandes précautions et la femme doit être soigneusement surveillée, car nous savons qu'au début de la grossesse, une grande quantité d'hormone folliculaire est capable de produire un avortement. Nous devons interrompre les injections d'hormone quand l'utérus est dans un état tel qu un début de grossesse est possible.

Si notre diagnostic n'est pas exact, nous devons de nouveau continuer ces injections.

D'après les expériences cliniques, il est très difficile de tirer des conclusions définies, car trop de facteurs nous restent encore inconnus. Néanmoins, on peut admettre que l'hormone folliculaire est un nouvel agent thérapeutique d'une grande aide pour le praticien dans le traitement des affections gynécologiques.

Dans le chapitre suivant, nous exposerons les résultats obtenus en clinique en relation avec les divers états de troubles ovariens.

On peut distinguer au point de vue des applications thérapeutiques de la folliculine les états cliniques suivants :

1. *Ménopause artificielle.*

2. *Ménopause naturelle.*

3. *Aménorrhée primitive* (avec absence de caractères secondaires sexuels).

4. *Aménorrhée secondaire.*

a) avec absence de caractères secondaires sexuels ;

b) avec présence de caractères secondaires sexuels.

5. Divers états tels que l'*obésité* et la *stérilité* relevant plus ou moins directement de la fonction ovarienne.

Ménopause artificielle.

Peut-on influencer l'utérus de la femme castrée par les injections de folliculine ?

A cette question, Zondek apporte par une de ses observations, une réponse affirmative.

Il s'agissait d'une femme de 39 ans ayant subi une double ovariectomie pour des tumeurs annexielles récidivantes, deux ans auparavant. Consécutivement, troubles de ménopause de plus en plus marqués. Tous les traitements essayés se montrèrent inefficaces.

A l'examen génital, utérus dur, petit ; muqueuse atrophiée à l'état de repos, ne contenant pas de glycogène.

Pendant dix jours de suite, injection de 2 ampoules de folliculine, au 4e jour, tiraillements et douleurs lombaires, muqueuse utérine humide et congestionnée ; le 10e jour, hémorragie utérine spontanée.

Revue un mois après, cette patiente présentait des glandes muqueuses de l'utérus en état de sécrétion ; subjectivement, disparition des troubles, parfait état de santé.

Cette observation prouve que la folliculine peut provoquer une hémorragie utérine chez une femme castrée. La patiente vit ses troubles ménopausiques disparaître et ultérieurement, se sentit complètement bien portante.

Les examens ultérieurs montrèrent le 24 avril que les glandes de la muqueuse utérine étaient au stade de sécrétion. Glycogène présent dans les glandes.

Ainsi chez une femme castrée on peut rétablir la muqueuse utérine.

Observation II. — Un jeune femme de 20 ans qui depuis 3 mois 1/2 était aménorrhéique et qui depuis avait grossi de 5 kilos, présente à l'examen de la muqueuse utérine, une atrophie et un état de repos de celle-ci (15 avril 1926). Après un traitement journalier avec de la folliculine il s'est produit le 1er mai une forte hémorragie menstruelle, qui se maintint pendant 6 jours.

Dans deux autres cas, on arriva à supprimer une aménorrhée présente depuis 4 et 6 mois respective-

ment. Malgré les résultats nettement favorables de ces 2 derniers cas, l'auteur ne voulant pas subir le reproche qu'il s'agissait d'une coïncidence, n'en tient pas compte, l'examen de la muqueuse utérine n'ayant pas été fait.

Brouha et Simonnet rapportent deux observations concernant deux femmes castrées :

Observation XVII. — O... 26 ans. Hystérectomie subtotale, en juillet 1925, suivie de la cessation complète de tout phénomène sexuel.

Depuis son opération, la malade souffre de céphalée intense, douleurs lombaires et abdominales, palpitations cardiaques, bouffées de chaleur, somnolence, fatigue générale. Elle est fréquemment obligée d'interrompre son travail.

En octobre 1926, la malade reçoit une série de dix injections, une injection de 10 unités tous les deux jours. L'état général s'améliore progressivement. La fatigue diminue, disparition totale des bouffées de chaleur et de la céphalée, bon appétit et plus grande aptitude au travail. Même série en novembre. En décembre et janvier, pas de traitement.

La malade revient consulter à la fin de janvier 1927. Les symptômes de castration ont réapparu. L'état général est de nouveau déficient. Une série de dix injections détermine une amélioration nette.

Depuis lors, la malade reçoit régulièrement 60 unités par mois, à raison de 10 unités tous les deux-trois jours au cours de la première moitié du mois. Etat tout à fait normal.

Observation XVIII. — G..., 32 ans. Hystérectomie totale en 1926 pour fibrome et grossesse extra-utérine, suivie de

la cessation complète de tout phénomène sexuel. Depuis son opération, la malade souffre d'insomnies, nervosité exagérée, fatigue générale, bouffées de chaleur très fréquentes

On commence le traitement à raison de 30 unités par semaine en trois injections.

Après administration de 90 unités, l'état de la malade s'est nettement amélioré. Le sommeil est revenu, disparition complète des bouffées de chaleur, la malade se sent beaucoup plus calme et travaille aisément. Le traitement est poursuivi régulièrement à raison de 60 à 80 unités par mois. Bon état général.

Observation XIX. — B..., 31 ans. Ovariectomie double à l'âge de 24 ans, suivie d'une greffe ovarienne intramammaire qui a maintenu la menstruation normale pendant deux ans. Puis résorption du greffon et aménorrhée totale. Depuis ce moment, l'état général s'est fortement altéré. Nervosité exagérée, insomnies tenaces, sensations d'étouffement et bouffées de chaleur qui forcent la malade à interrompre son travail.

L'examen gynécologique, pratiqué le 15 janvier 1927, révèle un utérus tout petit, dur, peu mobile. Le traitement débute par une série d'injections quotidiennes de 10 unités. Après 30 injections, l'état général s'est nettement amélioré. Disparition complète des bouffées de chaleur, sommeil calme, diminution de la nervosite et de la fatigue ; l'appétit redevient normal. Après un arrêt de huit jours, reprise des injections quotidiennes pendant vingt jours. A la fin de cette nouvelle série, le résultat obtenu se maintient. Nouveau repos de huit jours et nouvelle série. Au cours de cette série, la ma-

lade accuse une sensation de pesanteur dans le bas-ventre, symptômes subjectifs, analogues à ceux qui précédaient l'apparition de la menstruation, picotements et sensation de turgescence des seins qui sont nettement augmentés de volume. L'examen gynécologique montre que l'utérus a perdu sa consistance ligneuse du début et qu'il est légèrement hypertrophié. Le traitement est poursuivi de la même manière pendant les deux mois suivants, avec, à la fin de chaque série, l'apparition des mêmes symptômes subjectifs et de turgescence mammaire.

Au mois de juillet 1927, après dix injections, la turgescence mammaire et les symptômes de pesanteur abdominale réapparaissent. Le traitement est interrompu après la quinzième injection, parce que la malade présente un écoulement utérin sanguinolent qui dure vingt-quatre heures et qui rappelle les menstruations obtenues après l'opération, lorsque la greffe exerçait encore son influence. A la fin de cet écoulement, on ne constate pas de modifications appréciables du volume utérin depuis l'examen pratiqué en avril. Traitement interrompu de juillet à octobre. Etat actuel de la malade : retour des bouffées de chaleur, de l'insomnie, état général déficient.

Sur 5 cas traités par la folliculine, Pratt et Allen ont observé dans 2 cas après arrêt des injections, l'apparition de petits écoulements sanguins.

Truffi chez des fillettes castrées impubères, releva l'apparition des caractères sexuels secondaires.

En résumé, à la suite des injections de folliculine on note quelques jours après le début, une augmen-

tation de volume de l'utérus, persistant pendant plusieurs semaines.

Ménopause naturelle.

La folliculine agit également dans les troubles de la ménopause, sur les symptômes subjectifs tels que bouffées de chaleur, nervosité, aussi bien que sur l'état de l'utérus. Brouha et Simonnet rapportent deux observations caractéristiques à cet égard :

Observation VIII. — F..., 47 ans. Toujours réglée abondamment et régulièrement Au moment de l'examen, retard de 44 jours. Bouffées de chaleur, étouffements, nervosité. L'utérus est assez gros, dur, aucun signe de grossesse. Deux injections de folliculine à trois jours d'intervalle Retour des règles qui durent huit jours, abondantes, indolores et disparition complète des troubles généraux.

Observation de Pratt et d'Allen.— M. K. D..., 47 ans. Bouffées de chaleur, nervosité, douleur dans les reins depuis environ un an. Ces bouffées de chaleur se produisaient à cinq reprises dans les 24 heures.

Après cinq injections quotidiennes de liquide folliculaire contenant environ 0,5 unité rat, la patiente vit diminuer le nombre et l'intensité de ses bouffées de chaleur et amélioration de ses douleurs dans les reins.

Avec les cinq doses suivantes, amélioration générale y compris sa nervosité.

Avec la cessation du traitement après 3 semaines, les bouf-

fées de chaleur réapparurent, mais pendant les 4 mois d'observation, elles ne revinrent jamais aussi souvent ni aussi intenses qu'avant le début des injections.

Observation IX — G..., 45 ans. II-pare. Toujours bien réglée, durée sept jours. Depuis quatre mois arrêt total des règles s'accompagnant des troubles habituels de la ménopause. Après cinq injections à raison d'une tous de trois jours retour des règles, qui, comme d'habitude, durent sept jours, et disparition des troubles généraux.

En octobre, après une seule injection, apparition des règles habituelles avec onze jours d'avance. Etat général excellent.

Pratt et Allen dans leurs cas furent moins heureux ; tout en obtenant une amélioration des symptômes objectifs par une série de 5 injections quotidiennes de 0,5 unités rat, ils n'ont pas constaté la réapparition des règles.

Aménorrhée primitive

(avec absence des caractères sexuels).

Pratt et Allen classent dans ces cas les jeunes filles ayant dépassé 20 ans sans avoir jamais été réglées, tout en ne présentant aucune autre hypofonction glandulaire (thyroïde ou hypophyse) ; toutes celles qu'ils ont eu à traiter présentaient en même temps un arrêt du développement des organes pelviens.

Ces cas furent soumis à un traitement dont la durée variait de deux semaines à deux mois ; cinq séries d'injections de 1 à 3 fois par jour, comprenant un total de 15 à 90 unités rat. Dans ce groupe de

cas on releva une augmentation de la croissance de l'utérus sous l'effet de grosses doses, mais dans aucun des cas on n'observa un signe de menstruation.

Comme le fait remarquer Zondek, dans un cas avec hypoplasie très marquée, il en est de même que pour d'autres maladies endocriniennes aux stades avancés, où la thérapeutique de substitution ne peut apporter qu'une amélioration et non une guérison.

Aménorrhée.

Avec absence de caractères sexuels secondaires. — Contrairement aux cas du groupe précédent, il s'agit ici de femmes ayant présenté à un moment de leur vie sexuelle des règles irrégulières, espacées et ayant disparu. Ces états associés avec une absence de caractères sexuels secondaires, sous l'influence des injections de la folliculine, présentent la réapparition des caractères secondaires sexuels, sans qu'il y ait toutefois réapparition des règles. Il se peut, cependant, qu'un traitement plus prolongé et à doses plus concentrées en folliculine on obtienne un résultat plus positif. L'expérience ultérieure seule pourra nous le démontrer.

Zondek rapporte 2 cas ainsi traités, que nous rapportons ci-dessous :

1° Jeune fille de 19 ans 1/2, ayant été réglée pour la première fois à 13 ans. A cet âge elle avait ses règles toutes les 4 semaines, puis elles deviennent irrégulières, avec des inter-

valles d'aménorrhée de plus en plus grands (jusqu'à 6 mois), avec des hémorragies de plus en plus faibles. La patiente fut traitée par toutes sortes de médicaments, sans succès.

A l'examen : grandes et petites lèvres atrophiées ; pilosité pubienne correspondant à celle d'une fillette de 13-14 ans. Par le toucher rectal on sent un utérus très atrophié, court, dur, avec un petit corps utérin.

Les seins sont mous, tissu glandulaire développé, les mamelons sont rétractés. Pas de poils à l'aisselle droite, quelques poils à l'aisselle gauche.

Après un traitement de 3 semaines 1/2 à la folliculine (injection quotidienne) on note une traction s'exerçant sur les seins, les mamelons s'extériorisent et sont érectiles. Les glandes de Montgomery sont fortement marquées, de sorte que les seins ont pris l'apparence d'une gestation au début. Aucune sécrétion.

A l'aisselle droite apparition de pilosité, à gauche les poils sont devenus plus longs.

2° Dans ce cas il s'agissait d'une jeune fille de 21 ans, atteinte d'un infantilisme très marqué, jamais réglé et qui, après un traitement de 4 semaines par la folliculine, présenta un développement de seins ; les mamelons s'extériorisent et les glandes de Montgomery deviennent visibles.

L'hormone ovarienne qui provoqua la constitution de la muqueuse utérine, agit également sur les caractères sexuels secondaires.

Ceci prouve qu'il n'existe qu'une hormone ovarienne qui provoquerait toutes les fonctions ovariennes (Zondek).

Echecs.

Le traitement à la folliculine ne provoque pas dans tous les cas le succès. Dans les deux derniers cas rapportés, avec hypoplasie marquée de l'utérus, on n'a pu obtenir la menstruation.

Dans le second cas on obtint seulement du mucus de la cavité utérine, tandis qu'on ne put avoir de la muqueuse. Après 4 semaines on arriva à obtenir de la muqueuse utérine, mais elle était à l'état de repos.

D'après Zondek quand l'utérus est très hypoplastique, avec une muqueuse très atrophiée, on ne peut espérer avec un traitement spécifique un résultat. Cependant dans ces cas réagissent les caractères sexuels secondaires, les fonctions générales.

Il faut examiner dans ces cas dès le début, le développement de l'uterus par la sonde, pour déterminer sa lengueur et l'état de la muqueuse pour pouvoir déterminer le résultat du traitement.

Avec une hypoplasie très marquée on n'arrive pas à un succès par une seule cure. Là le traitement doit être prolongé pendant longtemps, pour provoquer le développement de l'uterus ; seule une expérience ultérieure pourra nous fixer là-dessus D'ailleurs, nous savons que dans d'autres maladies endocriniennes à des stades avances avec des altération anatomiques avancées le traitement de substitution ne peut qu'améliorer mais non apporter la guérison.

Aménorrhée (sans hypoplasie).

Hypoménorrhée. — Ces cas donnent les succès les plus constants. Pratt et Allen font dans ces cas six séries d'injections. Leurs patientes étaient entre la 2e et la 3e décade avec une menstruation irrégulière comme intervalle et comme quantité. Dans tous leurs cas ces auteurs ont noté le rétablissement de règles régulières et constantes.

Miss A. C..., 31 ans, réglée à 13 ans ; très irrégulièrement ; intervalles de 2 mois ; durée ne dépassant jamais trois jours. Cet état persiste jusqu'à 18 ans, puis devient encore plus irrégulier, les règles diminuant progressivement en quantité.

A 27 ans, elle est réglée 3 à 4 fois dans l'année Soumise à la thyroïdothérapie, les règles réapparaissent pendant six mois, tous les mois mais très rares. A l'interruption du traitement la menstruation redevient irrégulière. L'année précédant les injections de folliculine, la patiente ne fut réglée que 2 fois. On lui donne une injection par jour de l'unité rat pendant cinq jours A la suite de ces injections, sa menstruation fut double de la dernière, 8 mois auparavant. On recommence de nouveau pendant 12 jours après que le flux menstruel se trouvait rétabli. A la suite des injections pendant 11 jours, les règles réapparurent plus fortes que les précédentes. Interruption des injections pendant 12 jours et puis reprise des injections ; le flux menstruel réapparaît dans les mêmes intervalles. Jamais de toute son existence, déclare-t-elle, elle n'a jamais été aussi bien réglée :

Novak, par contre, n'obtint des résultats positifs qu'en alternant les injections folliculaires avec celles du corps jaune. Cependant il reconnaît que la dose employée de folliculine était peut être insuffisante.

Six cas furent traités ainsi :

Dans deux cas la menstruation résultait après un sérum d'injections d'extrait folliculaire, suivies d'une série d'injections de l'extrait de corps jaune.

Dans un cas l'aménorrhée était seulement de quatre mois; femme de 26 ans, avec aménorrhée de type dit hypophysaire, associé à de l'obésité récente. L'écoulement menstruel pendant trois jours suivit l'injection quotidienne de 12 jours de substance folliculaire, suivi de six injections de l'extrait de corps jaune. Il est intéressant de noter que le flux apparaît seulement après l'injection de deux injections supplementaires de substance folliculaire au cours d'une seconde série après les injections de corps jaune. Ce cas est encore trop récent pour povuoir parler de guérison.

L'autre cas était celui d'une infirmière de 36 ans, avec des règles irrégulières, avec des périodes d'aménorrhee durant six mois. Trois ans auparavant cependant les règles s'arrêtèrent complètement, et furent l'occasion de bouffées de chaleur, suggérant une ménopause prematurée. Pas d'augmentation de poids. Les injections quotidiennes de substance folliculaire sont sans résultat.

Quelques mois après on soumet la patiente au traitement alterné de substance folliculaire et de corps jaune. Douze injections folliculaires furent suivies par six du corps jaune. Aucun résultat ne fut obtenu, une seconde série d'injec-

tions folliculaires fut conseillés et là, comme dans le cas précédent, la menstruation apparut seulement après que cette série fut appliquée. Une semaine après ces règles de 4 jours de durée, on recommença les injections et la menstruation réapparut. Ceci fut répété pendant quatre mois, quand les injections furent interrompues.

L'aménorrhée se produisit alors pendant deux mois, à la suite de laquelle les injections furent reprises avec la production de la menstruation.

Dans les 4 autres cas, le traitement échoua : trois cas étaient de type dit hypopituitaire, la déficience ovarienne étant probablement secondaire. L'autre était un cas d'aménorrhée fonctionnelle d'une jeune fille de 19 ans, sans autres troubles endocriniens apparents.

Watrin chez une fille insuffisamment réglée, grâce à une injection du liquide folliculaire faite 6 jours avant l'époque normale d'apparition des règles, a déclanché 24 heures après, l'apparition du flux menstruel.

Zondek rapporte un cas démonstratif de l'action de la folliculine.

Une femme de 26 ans, n'ayant été réglée que 3 fois dans sa vie. Présence de kyste paraovarien. Opération, ablation du kyste, incision de l'ovaire. L'examen microscopique 5 semaines après l'opération montre une muqueuse à l'état de repos. Injection intramusculaire quotidienne d'une ampoule de folliculine du 4-III au 13-III. Le 26 III 1926, douleurs sacrées, tiraillements avec fort écoulement.

Le 28-III à la curette on retire un matériel abondant. A l'examen microscopique, glandes ramifiées, une ponction sécrétant et contenant du glycogène.

Le 13-IV, menstruation spontanée qui se maintient jusqu'au 17-IV.

Le 20-IV, la patiente déclare que les troubles dont elle souffrait depuis des années ont disparu, qu'elle se sent maintenant complètement bien portante.

Du 12 au 15-V, la patiente a de nouveau des règles.

Ces cas indique que grâce à la folliculine chez la femme on peut provoquer l'établissement d'une muqueuse utérine, qui va de l'état de repos fonctionnel à un stade de secrétion de début. La muqueuse crée, comme l'épreuve du glycogène le montre, les conditions à une nidation de l'œuf.

D'après Zondek la folliculine aurait agi indirectement sur l'utérus par excitation de la fonction ovarienne latente. Ceci fut démontré à l'opération, les ovules n'étaient pas mûrs et les ovaires kystiquement dégénérés.

La folliculine a provoqué dans ce cas la maturation des ovules et a donné lieu après la cessation du traitement à des règles normales. L'hystéromètre montre une augmentation de l'utérus, longueur 6-8 cm, à la suite d'une hyperémie utérine. Brouha et Simonnet rapportent cinq observations, qui à la suite d'injection de folliculine ont presenté des règles

Observation I. — G..., 30 ans. Sans profession. Aucun antecédent pathologique. Première menstruation à 11 ans 1/2.

Règles régulières, assez abondantes, durant quatre jours. En 1922, accouchement normal.

Les règles se produisent pendant la période d'allaitement, mais leur intensité diminue progressivement depuis cette époque jusqu'en février 1926 où elles disparaissent presque complètement. Examen gynécologique révèle utérus petit, dur, d'allure infantile. Pas de lésions annexielles. Fatigue générale et nervosité exagérée. On prescrit injections journalières chaudes et traitement opothérapique ovarien *per os*. En mars, quelques gouttes de sang ; en avril, rien. Du 20 au 27 avril, 6 injections de folliculine. Le 28, apparition des règles. Durée trois jours, abondantes, indolores. Le 17 mai, état général très amélioré. La malade n'a ressenti aucun trouble depuis sa dernière menstruation.

Six injections de folliculine du 17 au 22. Règles apparaissent le 25. Mêmes caractères qu'en avril.

En juin, apparition spontanée de la menstruation, indolore, abondante, durée totale de trois jours.

Etat général satisfaisant. Depuis cette époque la menstruation a gardé son rythme spontané.

Observation II. — X..., 25 ans. Sans profession. Première menstruation à 12 ans. Règles régulières. Depuis son mariage, il y a cinq ans, retards fréquents. Accouchement prématuré, il y a deux ans, suivi d'un arrêt de la menstruation pendant cinq mois. Massages électriques de l'utérus font apparaître règles peu abondantes, puis nouvel arrêt de trois mois. Traitement opothérapique ramène des règles en mars 1926.

En avril et en mai, rien. Examen gynécologique montre utérus petit et dur.

Dix injections de folliculine font réapparaître règles normales en juin.

Observation III. — D..., 18 ans 1/2. Employée. Première menstruation à 16 ans, rythme toujours irrégulier. Accouchement en octobre 1925. Réapparition des règles le 3 février 1926. Depuis, plus rien.

Examen gynécologique le 18 septembre ne révèle rien d'anormal. Après 8 injections, retour des règles qui durent du 3 au 8 octobre, abondantes, indolores.

Observation IV. — C..., 22 ans. Sans profession. Antécédents névropathiques, peut être Σ paternelle. Première menstruation à 12 ans. Normale. Depuis l'âge de 18 ans, symptômes de démence précoce. Depuis deux ans, aménorrhée Traitement par opothérapie ovarienne n'a donné que deux écoulements sanguins légers. En juillet 1926, 3 injections de folliculine en six jours font apparaître règles normales et abondantes.

Observation V. — R..., 21 ans. Employée. Première menstruation à 15 ans 1/2. Normale. En 1923, sans cause appréciables, arrêt de règles pendant quatre mois, puis menstruation irrégulière, peu abondante et brève. Depuis juin 1924, plus rien. Traitements opothérapiques ovarien, thyroïdien et surrénalien n'ont donné aucun résultat. Etat général déficient : fatigue rapide, fourmillements et douleurs dans les membres inférieurs, céphalées fréquentes, somnolence. A l'examen, pratiqué par toucher rectal, l'utérus paraît petit, les annexes normales.

Traitement par la folliculine commencé en juin 1926, inter-

rompu pendant les mois d'août et septembre, n'a pas ramené l'écoulement menstruel mais à fait disparaître tous les troubles dont souffrait la malade. Bon état général. Le traitement continue.

Dysménorrhée.

La seule observation clinique que nous ayons pu relever dans la littérature médicale est celle de Brouha et Simonnet.

Observation VI.— S..., 32 ans. Sans profession. Menstruation s'établit à 13 ans. Régulière. Il y a sept ans, fausse couche et curettage. La menstruation se rétablit régulièrement, mais moins abondante, s'accompagnant de douleurs, céphalées, lassitude, sensation d'étouffement. Des massages utérins n'ont donné aucune amélioration.

Traitement par la folliculine commencé en mai à raison de huit à neuf injections par mois dans la quinzaine qui précède les règles. Depuis cette époque la malade est toujours réglée avec une avance de cinq à dix jours. La menstruation est indolore et les troubles généraux ont disparu.

Dysménorrhée et Hypoplasie utérine.

Nous avons vu que dans les cas d'hypoplasie utérine avec aménorrhée, jusqu'à présent l'amélioration a porté sur la manifestation des caractères sexuels secondaires sans que les règles réapparaissent. Bhouha et Simonnet dans un cas de dysmé-

norrhée (menstruation régulière mais douloureuse) avec un utérus infantile petit et dur, déjà inutilement traité, ont obtenu par des injections de folliculine à raison d'une injection tous les deux ou trois jours, des règles normales. En outre l'utérus devint nettement augmenté de volume en position normale et ne présente plus la consistance ligneuse qu'il avait au début. La patiente est toujours en traitement.

Obésité.

La folliculine agit dans certaines formes d'obésité, quand celle-ci relève de l'insuffisance ovarienne ou de la ménopause. En association avec d'autres glandes endocrines (hypophyse, thyroïde), elle agit sur les obésités d'origine pluriglandulaire. Comme nous l'avons déjà constaté, tout en agissant sur l'état local, la folliculine agit également sur l'état général.

Stérilité.

Naturellement il faut exclure l'action de la folliculine dans les états de stérilité d'origine mécanique tels que obturation des trompes, tumeur, malformation de l'utérus. Par contre, dans les stérilités, relevant d'un trouble fonctionnel ou d'hypoplasie, en provoquant des règles régulières, la folliculine rétablit en même temps les conditions favorables à la fécondation.

Voici le résumé des observations faites par Brouha et Simonnet au cours du premier semestre 1927.

Observation XX. — S..., 33 ans. La menstruation débute à 12 ans, régulière, peu abondante, et précédée de douleurs abdominales d'intensité variable, qui débutent en général une quinzaine de jours avant l'apparition de l'écoulement. La menstruation elle-même n'est pas douloureuse. Mariée à 23 ans. Fausse couche de deux mois suivie de curettage à 25 ans. Les règles restent tout d'abord normales, puis, au cours de 1925, diminuent progressivement. Actuellement durent un jour, peu abondantes. La malade présente une adiposité marquée. L'utérus est petit, en position normale.

On institue le traitement par injection de 1 cmc. d'hormovarine tous les deux jours pendant les quinze jours qui précèdent la date présumée de la prochaine menstruation. Dès le deuxième mois de traitement, les douleurs prémenstruelles ont disparu presque complètement et les règles, plus abondantes, durent deux jours.

Le même traitement est appliqué pendant deux mois encore. A ce moment, l'examen gynécologique révèle un utérus de dimensions normales, mais le col est petit avec orifice punctiforme. Dilatation du col, suivie d'une nouvelle série d'injections faites comme précédemment. Règles normales. La série d'injections suivantes est interrompue parce que l'état de l'utérus fait penser à une possibilité de grossesse. Les règles ne se produisent pas, et le dernier examen pratiqué a permis de poser le diagnostic de grossesse de quatre mois environ.

Observation XXI. — X..., II-pare. Réglée normalement, mais l'écoulement menstruel est devenu moins abondant depuis un an. La malade présente une nervosité exagérée, des bouffées de chaleur, des névralgies faciale, sciatique et crurale.

Désireuse d'avoir de nombreux enfants, elle vient souvent consulter parce que depuis deux ans et demi il lui est impossible de redevenir enceinte. Une légère métrite du col a été guérie fin 1926 par cautérisation au nitrate.

En mai 1927, la malade reçoit cinq fois 10 unités dans les dix jours qui précèdent la date habituelle des règles.

Celles-ci ne se produisent pas, une grossesse normale évolue.

Observation XXII. — L..., 28 ans. Réglée depuis l'âge de 13 ans. La menstruation est toujours régulière, douloureuse, l'écoulement est peu abondant. Mariée depuis quatre ans. Jamais la moindre indication de grossesse. Utérus normal. Réglée le 15 janvier. Reçoit du 27 janvier au 6 février 40 unités. Nouvelle menstruation qui survient le 6 février (en avance de cinq jours), dure deux jours, écoulement peu abondant. Reçoit 60 unités dans les trois dernières semaines de février. En mars, le traitement est interrompu parce que l'aspect de l'utérus permet de penser à une grossesse. Ce diagnostic se confirme dans la suite : évolution normale.

Observation XXIII. — C..., 25 ans. Menstruation depuis l'âge de 15 ans, régulière mais peu abondante.

Mariée depuis deux ans. Fausse couche en août 1926, suivie d'une diminution marquée de l'intensité de l'écoulement

menstruel qui dure quelques heures. On institue un traitement à raison de 100 unités par mois, réparties en dix injections dans la quinzaine qui précède les règles. L'écoulement menstruel augmente d'abondance. En juillet, l'état de l'utérus nettement augmenté de volume, fait penser à une grossesse. Examen de la malade en septembre : grossesse de deux mois et demi environ, évoluant normalement.

De tout ce qui précède, nous pouvons conclure, que l'hormone spécifique de l'ovaire est le suc folliculaire. Celui-ci agit sur le cycle menstruel de la femme.

La folliculine constitue le plus actif des traitements de substitution dans tous les troubles fonctionnels de l'ovaire et notamment, dans l'aménorrhée ; dans les troubles de la ménopause artificielle ou naturelle, dans la dysménorrhée. La folliculine agit sur l'hypoplasie génitale, en provoquant l'augmentation des organes génitaux et l'apparition des caractères sexuels secondaires. Tout en améliorant l'état général, jusqu'à présent elle ne semble pas provoquer de règles dans les états d'aménorrhée primitive avec hypoplasie génitale très avancée.

Par son action équilibrante de la fonction ovarienne, la folliculine ne s'adresse pas seulement aux cas de déficience, mais Zondek l'indique aussi dans les hémorragies ovariennes.

La folliculine trouve encore ses indications dans certains cas d'obésité endocrinienne et notamment d'origine ovarienne ; dans la stérilité par troubles fonctionnels ovariens ou consécutive à l'hypoplasie.

Nous rapportons ci-dessous quatre observations personnelles que nous avons eu l'occasion d'étudier grâce à l'obligeance du Dr Brouha.

Observation I. — Mme M..., 36 ans, sans profession.

Réglée à 16 ans. Régulièrement, mais écoulement fort peu abondant. Utérus petit, à type infantile. Nullipare. Depuis mariage, les règles sont de moins en moins abondantes, parfois pratiquement rien. La malade a engraissé. Céphalés et bouffées de chaleur.

Première série de 10 injections quotidiennes ne modifie pas le type de la menstruation.

Deuxième série, 10 injections quotidiennes. Les règles surviennent 6 jours après dernière injection. Durent une semaine, très abondantes, non douloureuses.

Dans les 2 mois qui suivent, même dose, mais l'écoulement est plus faible.

Le mois dernier, les règles surviennent après la 7e injection, très abondantes.

L'examen gynecologique révèle une augmentation du volume utérin.

Au cours du traitement, disparition de la céphalée, des bouffées de chaleur et amaigrissement léger, bien que le régime alimentaire soit resté identique.

Observation II. — Mlle C..., 27 ans.

Réglée à 19 ans. Toujours peu abondantes et assez irrégulières. Utérus petit. Etat général assez satisfaisant, malgré une certaine tendance à l'anémie, combattue par des toniques généraux.

Les règles deviennent de moins en moins abondantes, mais cette aménorrhée presque totale ne paraît pas retentir sur l'état général.

4 séries de 20 injections hormovarine, séparées par repos d'un mois, n'ont pas modifié la nature de la menstruation qui est toujours fort peu abondante.

La malade a remarqué cependant qu'à la suite de ces injections il existe de la turgescence mammaire.

C'est dans ce cas, jusqu'à l'heure actuelle, la seule manifestation de l'action de l'hormovarine qui ait été obtenue.

Observation III — Mme D..., 30 ans. II-pare. Sans profession.

Réglée à 16 ans 1/2, toujours irrégulièrement. Durée moyenne 3-4 jours. Très douloureuses.

Retards atteignent jusqu'à 20 jours.

Après accouchements successifs, douleur diminue légèrement, mais irrégularité augmente. Parfois retard de 2 mois.

Etat général satisfaisant.

Vient consulter pour arrêt total depuis 4 mois.

Aucun signe de gestation.

10 injections d'hormovarine amène règles.

Abondance habituelle. Douleur beaucoup moindre qu'auparavant.

A raison de 6 injections par mois, la menstruation reste régulière et la douleur disparaît presque complètement.

Observation IV. — Mlle P..., 24 ans, sans profession.

Menstruation s'installe à 10 ans et demi. Normale jusqu'à l'âge de 23 ans.

Pendant 6 mois, règles irrégulières, douloureuses, peu abondantes. Puis cessation complète depuis 3 mois.

Augmentation de poids Bouffées de chaleur.

On institue le traitement à raison de 10 unités rat d'hormovarine liposoluble en injection intramusculaire 3 fois par semaine. Total de 150 unités rat.

La menstruation revient très abondante. Dure 8 jours.

Pendant les 3 mois suivants, 6 injections dans les 15 jours qui précèdent la date présumée des règles.

Celles-ci s'installent normalement.

Cessation complète du traitement.

Maintien des règles normales depuis lors (1 an environ). Bon état général.

CONCLUSIONS

1. L'hormone folliculaire ou folliculine représente le principe actif hormonal de la sécrétion interne de l'ovaire.

2. L'injection du liquide folliculaire à des femelles impubères, détermine en trois ou quatre jours l'apparition des signes de l'œstrus ; en outre on observe l'hypertrophie et l'hypervascularisation de l'utérus.

3. Chez la femelle adulte ovariectomisée, l'injection du liquide folliculaire fait apparaître un cycle œstral complet, débutant dans les 48 heures qui suivent l'injection.

4. Chez la femelle normale, en dehors de la gestation, l'injection du liquide folliculaire déclanche l'évolution d'un cycle œstral à un moment où normalement l'animal devait être au repos sexuel.

5. Pendant la première moitié de la gestation l'injection du liquide folliculaire, entraîne l'avortement par hémorragie inter-utéro-placentaire ; dans la seconde moitié au contraire la gestation n'est pas troublée.

6. L'injection du liquide folliculaire pendant la lactation fait apparaître les phenomènes vaginaux d'un cycle œstral complet.

7. Au point de vue clinique, dans un certain nombre de cas d'hypofonctionnement ovarien (aménorrhée, dysménorrhée, hypoplasie utérine) et dans les troubles de la ménopause, l'injection du liquide folliculaire donne des résultats favorables, soit :

a) en agissant directement sur le tractus génital, soit :

b) en réveillant ou en renforçant l'activité de l'ovaire.

Vu : Le Président de la thèse,
J.-L. FAURE.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Brouha (*L.*) *et Simonnet* (*H.*). — Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire (La Presse médicale, 25 déc. 1926, n° 103).

— Le liquide folliculaire et la réaction interne de l'ovaire (Bruxelles Médical, 1927, nos 42, 44, 45).

— Recherches cliniques sur l'hormone folliculaire (La Presse médicale- 16 novembre 1927, n° 92).

Frank (*R.-T.*) *et Goldberger* (*M.-A.*). — The female sex hormone (Journ. Am. Med. Ass., 1926, t. LXXXVI, p. 1686).

Loewe (*S.*). — Emmenagoger Erfolg als Hormon therapeutischen Zufuhr (Klin. Woch., 1927, n° 2, p. 593).

Mirvish (*L.*) *et Bosman* (*L.-P*). — The effect of ovarian extracts on the calcium blood-level in man (Quart. Journ. Exper. Physiol., 1927, 13 juill., vol. XVIII, nos 1-2, p. 19-33).

Novak (*E.*). — How far can recent studies on the ovarien follicular substance be applied to the human (Endocrinology, 1927, t. XI, n° 3, p. 173).

Novak (*J.*) *et Graff* (*E.*). — Beiträge zür klinik und pathologischen Anatomie der amenorrhoe (Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., 1920, p. 289).

Parkes (*A.-S.*) *et Bellerby* (*C.-W.*). — Studies of the internal secretions of the ovary (Journ. Physiol., 1917, t. LXII, p. 145).

Pratt (*J.-P.*). — Corpus luteum in its relation to mensturation and pregnancy (Endocrinology, 1927, t. XI, n° 1, p. 195).

— Internal secretion of the ovary (Ann. Clin. Med., janv. 1927, vol. V, n° 7, p. 663-670).

Pratt (*J.-P.*) *et Allen* (*E.*). — Clinical tests of the ovarian follicular hormone (Journ. Am. Med. Ass., 26 juin 1926, p. 1964-1968).

Schickelé (*G.*). — Action biologique du corps jaune et de la glande interstitielle de l'ovaire (Gynécologie et Obstétrique, 1925, t. XII, p. 97).

Smith (*M.-G*). - A study of the ovarian follicular hormone in the blood of the pregnant woman (Bull. John Hopk. Hosp., juill. 1927, n° 7, pp. 62-67).

Truffi (*G.*). — L'azione del liquido folliculare dell'ovaio. Esperienze su femmina impubere castrata a su animali ibernatti (Reforma Medica, 4 juillet 1927, p. 640).

Watrin (*J.*). — Recherches nouvelles sur les injections du liquide folliculaire (Rev. franç. d'Endocrin., fév. 1926, p. 48).

Zondek (*B.*). — Das ovarial hormon und seine Klinische Anwendung (Klin. Woch., 1926, n° 27, pp. 1218-1229).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Avant-Propos 7

Etude physiologique de l'extrait folliculaire 9

Traitement des troubles ovariens par la folliculine 26

Généralités 26

Indications 27

Résultats dans :

Ménopause artificielle 35

Ménopause naturelle 40

Aménorrhée primitive 41

Aménorrhée :

a) Avec absence de caractères secondaires sexuels. 42

b) Avec présence de caractères secondaires sexuels.. 45

Obésité et stérilité 52

Observations inédites 56

Conclusions 59

Bibliographie 51

8342. — Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-28